

Gehirndurchblutung bei Normalpatienten

Matthias Lob

1973

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. BUCHBORN

Gehirndurchblutung bei Normalpatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Matthias Lob

aus München

1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H.Ch. MOLL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. BUCHBORN
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 9.10.1973

Meinen Eltern gewidmet

G l i e d e r u n g

1.	Bedeutung der Hirndurchblutung	7
2.	Entwicklung der heutigen Methoden zur Messung der CBF	8
2.1	Die Kety-Schmidt Stickoxydulmethode	8
2.2	Die Isotopenclearancemethode und ihre Vorteile	10
3.	Anatomische Vorbemerkungen	11
3.1	Die Gefäßversorgung des Gehirns mit ihren Anastomosen	11
3.2	Die Kapillarisation der grauen und weißen Substanz als Ausdruck der lokalen O_2 Nachfrage	12
4.	Die heute verwendete Isotopenclearancemethode	13
4.1	Ihr Prinzip	13
4.2	Eigenschaften der verwendeten Isotope	13
4.3	Die Gestalt der Clearancekurve und ihre Interpretation durch das multiexponentielle Modell (LASSEN 1963)	15
5.	Die Auswertung der Clearancekurve nach den drei heute üblichen Modifikationen und deren Bedeutung	17
5.1	Die "Initial Slope"-Methode (CBF_i)	19
5.2	Die "Height over area" oder "stochastische"-Methode	22
5.2.1	CBF_∞	23
5.2.2	CBF_{10}	23
5.3	Die bikompartimentelle Analyse	24

6.	Beschreibung der von uns verwendeten Methode	25
6.1	Das verwendete ^{133}Xe -Isotop (nach 10, 17)	25
6.2	Der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient von ^{133}Xe	26
6.3	Die Abhängigkeit der CBF vom arteriellen CO_2 -Partialdruck ($P_a\text{CO}_2$)	27
6.4	Das verwendete Gerät	29
6.5	Beschreibung des Meßvorgangs	30
6.6	Die Auswertung der Clearancekurven	31
6.7	Berechnung der Durchblutungswerte	33
7.	Wertesammlung	34
7.1	Das Problem der "Normalpatienten"	34
7.2	Unser Normalkollektiv	36
8.	Statistik	41
8.1	Aufteilung des Kollektivs in drei Altersgruppen	41
8.2	Mittelwertstatistik	42
8.2.1	Bedeutung der Mittelwerte von $r\text{CBF}_g$, $r\text{CBF}_w$ und $r\text{CBF}_m$	42
8.2.2	Signifikanzprüfung der Mittelwertdifferenz zwischen den einzelnen S.G. für CBF_g gesamt	44
8.2.3	Beurteilung	45
8.2.4	Unterschiede der $r\text{CBF}$ zwischen frontalem und parietalem Meßbezirk	46
8.3	Verteilung der Einzelwerte von CBF_g , CBF_w und CBF_m	47
8.4	Kritik der Werte	52

9.	Diskussion	54
9.1	Zur Theorie der bikompartimentellen Analyse von Clearancekurven	54
9.2	Zu den Werten	57
9.2.1	Mögliche Fehlerquellen	57
9.2.2	Normalwerte anderer Autoren	60
9.3	Zur Methode	62
9.4	Zur Meßanordnung und zur graphischen Analyse	63
9.5	Zur Statistik	63
10.	Zusammenfassung	64
11.	Literatur	66

1. Bedeutung der Hirndurchblutung

Das menschliche Gehirn wiegt ungefähr 1 400 g (das sind 2 % des Körpergewichts), beansprucht aber 15 % des Herzminutenvolumens und 20 % des Gesamtsauerstoffumsatzes in Ruhe. (Der Unterschied des prozentualen Anteils am HMV und am Gesamtsauerstoffumsatz kommt durch den relativ hohen Sauerstoffverbrauch, gemessen in $\text{cm}^3/100 \text{ g Frischgewebe und Minute}$, und die daraus resultierende große arteriovenöse O_2 Differenz zustande.) Der Ruhe O_2 Verbrauch in $\text{cm}^3/100\text{g}/\text{min}$ beim Menschen ist: Gehirn gesamt 3,3,^{*)} Hirnrinde 4,0-6,0,^{*)} Rückenmark 2,0 - 3,0, Skelettmuskel 0,2, Herz 7,8 (18). Das Gehirn hat nur sehr geringe Reserven an O_2 und energiereichen Stoffen, wobei aber die O_2 Reserve entscheidend ist - energiereiche Phosphate sind selbst bei Verschwinden des EEG noch nachweisbar (4) -, und ist außerdem hauptsächlich auf aerobe Glycolyse angewiesen (im Gegensatz zu Muskel- oder gar Tumorgewebe, das einen vorwiegend anaeroben Stoffwechsel besitzt). Eine Senkung des O_2 Verbrauchs um 15 % (z.B. bei Narkose) führt zum Verlust des Bewußtseins. Wird die Sauerstoffzufuhr zur Gehirnrinde infolge einer Ischämie länger als 3 - 5 Minuten

^{*)} Methode Kety und Schmidt (Punkt 2.1)

(Strukturerhaltungszeit) unterbrochen, so führt das zu Parenchymnekosen und damit zu irreversiblen Funktionsausfällen. Das Gehirn ist also das Organ mit der kürzesten Strukturerhaltungszeit und deshalb bei einer Reanimation von entscheidender Bedeutung für die Lebensfähigkeit des gesamten Organismus. Ganz abgesehen von so folgenschweren akuten Ischämien, z.B. infolge eines Schocks, gehen fast alle Krankheiten oder Schädigungen des Gehirns mit einer Verminderung der Durchblutung einher (22). Ein Patient mit ausgeprägter Zerebralsklerose beweist, wie weitgehend eine intakte Persönlichkeit von einer CBF (CBF = Cerebral Blood Flow, im folgenden benutzte internationale Abkürzung für Hirndurchblutung) abhängt, die gewisse Grenzen nicht unterschreiten soll. Im folgenden wird versucht, auf das Problem der normalen CBF näher einzugehen.

2. Entwicklung der heutigen Methoden zur Messung der CBF

2.1 Die Kety-Schmidt Stickoxydulmethode

Wegen der großen Bedeutung der CBF für jedes Individuum wurde schon lange nach Methoden gesucht, um die CBF quantitativ messen zu können. Ein entscheidender Durchbruch gelang aber erst Kety und Schmidt mit der 1945 veröffentlichten, auf dem FICKschen Prinzip be-

ruhenden Methode, die erstmals eine genaue Bestimmung der CBF beim Menschen ermöglichte (18). Man läßt die Versuchsperson ein Gemisch aus 85 % Luft und 15 % N_2O (Stickoxydul) atmen. Dabei steigt die Konzentration des Fremdgases im arteriellen und venösen Blut (C_a bzw. C_v) an, jedoch hinkt der Anstieg der Konzentration im venösen Schenkel so lange hinterher, bis nach etwa zehn Minuten das Gehirngewebe gesättigt ist und beide Konzentrationen einen maximalen Wert C_{max} erreicht haben. Es gilt: $C_a = C_v = C_{max}$. In der Praxis werden bei dieser Methode gleichzeitig aus einer Arterie und dem Bulbus jugularis während eines Meßvorgangs je 5 - 6 Blutproben entnommen und die daraus bestimmten N_2O Konzentrationen in einem gemeinsamen Koordinatensystem gegen die Zeit aufgetragen. Aus der integrierten Fläche zwischen den beiden Konzentrationskurven kann man bei bekanntem Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizienten die CBF errechnen. Obwohl diese Methode gewisse Ungenauigkeiten aufweist (C_v erreicht C_a nicht ganz, da der Bulbus jugularis auch Zuflüsse aus extrazerebralen Geweben mit niedriger Durchblutung erhält) und auch das Gehirn selbst aus Anteilen mit sehr verschiedenen Durchblutungsraten besteht (10), hat sie noch heute ihre Berechtigung zur Bestimmung der Durchblutung des gesamten Gehirns.

2.2 Die Isotopenclearancemethode und ihre Vorteile

Eine wesentliche Vereinfachung in der Handhabung gestatten die heute verwendeten, aus der KETY-Methode entwickelten CBF-Messungen, die als Indikator radioaktiv markierte Gase verwenden. Die exakte quantitative Erfassung der vom jeweils verwendeten Isotop ausgesandten Strahlung mit über der Kopfhaut platzierten Szintillationszählern vermeidet die vielen Punktionen und umständlichen Konzentrationsanalysen.

Allerdings ist es bei den Isotopenmethoden schwierig, ein konstantes Luft-Gasgemisch zur Inhalation zu verabreichen, wie es für die KETY-Methode zur Erreichung von glatten Kurven notwendig ist. Man geht daher heute den umgekehrten Weg und läßt den Probanden das Isotopenluftgemisch bis zur Sättigung des Gehirngewebes einatmen (wobei keine konstante Konzentration notwendig ist) und mißt dann die Entsättigung, die als Kurve aufgezeichnet wird. Die Clearance-(Entsättigungs-) Methode hat folgende Vorteile:

1. Keine Maske auf dem Gesicht des Patienten, was psychische Einflüsse auf die CBF-Messung vermeidet.
2. Verringerung des Einflusses extrazerebraler Anteile auf die CBF-Messung.

3. Möglichkeit der regionalen CBF (rCBF)-Messung mit mehreren über verschiedenen Gehirnregionen gelegenen Detektoren.
4. Durch die Registrierung der ganzen Clearancekurve im Unterschied zur Mehrpunkte-Messung von KETY wird außerdem die Genauigkeit der Messung verbessert (22).

Bei der Weiterentwicklung der Clearancemethode ging man dazu über, das verwendete Isotop in einem "Schuß" in die Arteria carotis communis, später in die Arteria carotis interna zu injizieren, die dazu selektiv punktiert oder katheterisiert werden muß. Letztere Methode wird heute allgemein zur Messung der CBF angewendet. Natürlich ist bei der intraarteriellen Isotopeninjektion die CBF-Messung nur über der homolateralen Hemisphäre möglich.

3. Anatomische Vorbemerkungen

3.1 Die Gefäßversorgung des Gehirns mit ihren Anastomosen

Das menschliche Gehirn wird von vier großen Arterienstämmen versorgt: Frontal von den beiden Aa. carotides internae, dorsal von der A. basilaris, die durch Ver-

einigung der Aa. vertebrales entsteht. Die Aa. carotides internae bilden mit der A. basilaris den Circulus arteriosus Willisi, einen Anastomosering, von dem die eigentlichen Gehirnarterien entspringen. Der arterielle Schenkel der Gehirnversorgung besitzt verschiedene Anastomosen mit extracerebralen Arterien, im wesentlichen über die A. ophthalmica zum Gebiet der A. facialis und zur A. meningea media. Die Gehirnvenen verlaufen getrennt von den Arterien. Das venöse Blut wird in dem Sinus durae matris gesammelt und über die Vv. jugulares internae, die Rückenmarksvenen und verschiedene Plexus und Emissarien abgeleitet (9).

3.2 Die Kapillarisierung der grauen und weißen Substanz als Ausdruck der lokalen O₂ Nachfrage

In der Gehirnsubstanz kann man schon makroskopisch die graue Rinde von den weißen Faserbahnen unterscheiden. Die Kapillaren im menschlichen Gehirn haben einen Durchmesser von 6 - 7 μ (mit Ausnahme von wenigen Gebieten mit weiteren Kapillaren). Die graue Substanz ist besser kapillarisiert (1,0 - 2,0 Vol%) als die weiße Substanz (0,3 - 0,9 Vol%), wobei die sensorischen Areale mehr Kapillaren (1,5 - 2,0 Vol%) als die motorischen Gebiete (1,0 - 1,5 Vol%) besitzen. Jedoch sind die regionalen Unterschiede und selbst die Unterschiede von Schicht zu Schicht beträchtlich.

Die Kapillardichte ist ein anatomischer Ausdruck für die lokale O_2 Nachfrage (19).

4. Die heute verwendete Isotopenclearancemethode

4.1 Ihr Prinzip

Das Prinzip der Isotopenclearancemethode besteht also, wie erwähnt, darin, eine kurzfristige Sättigung des Gehirngewebes mit dem verwendeten radioaktiv markierten Gas zu erreichen. Dann wird das Gas durch Atmen von normaler Luft "ausgewaschen", wobei die Entsättigungskurve als Ausdruck des Abfalls der Impulsrate des unter dem Detektor liegenden Gehirngewebes in Abhängigkeit von der Zeit registriert wird. (Speicherung der Werte in einem Computer oder graphische Darstellung der Kurve mittels Direktschreiber.) Für die Berechnung der CBF ist der exponentielle Abfall dieser Kurve entscheidend, der nicht von der Menge des injizierten Isotops, sondern nur von der Größe der Durchblutung des Gehirngewebes abhängig ist.

4.2 Eigenschaften der verwendeten Isotope

Folgende Bedingungen muß ein radioaktiv markiertes Gas erfüllen:

1. Es muß inert sein, d.h. es muß sich im Organismus neutral verhalten und darf nicht etwa in den Stoffwechsel einbezogen werden oder die Gefäßmuskulatur reizen.
2. Es muß frei in das Gewebe diffundieren können und sein Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient muß bekannt sein.
3. Seine Löslichkeit in Luft soll um ein vielfaches größer sein als in Blut, damit es beim ersten Lungendurchfluß möglichst quantitativ ausgeschieden wird. Das verhindert eine Verfälschung der Clearancekurve durch Rezirkulation und eine übermäßige Strahlenbelastung des Patienten (kurze biologische Halbwertszeit !).
4. Seine physikalische Halbwertszeit soll relativ gering sein, wodurch ebenfalls die Strahlenbelastung des Patienten, aber auch des Personals verringert wird. Andererseits sollte die physikalische Halbwertszeit von radioaktiven Substanzen, die zur Bestimmung der CBF verwendet werden, nicht so klein sein, daß schon während der Messung ein darauf beruhender Impulsrückgang eintritt. Dies könnte nur mit einer Korrektur ausgeglichen werden (21).

5. Seine Strahlung soll außerhalb des Schädels registrierbar sein, was für γ -Strahlen zutrifft (nicht aber für β -Strahlen, bei deren Verwendung deshalb eine Kraniotomie erforderlich ist, die nur im Tierversuch durchgeführt werden kann). Die heute üblichen Isotope sind $^{133}\text{Xenon}$ und $^{85}\text{Krypton}$, aber auch andere Isotope, wie H_2^{15}O (26) können verwendet werden.

4.3 Die Gestalt der Clearancekurve und ihre Interpretation durch das multiexponentielle Modell (LASSEN 1963)

Registriert man die Clearancekurve nach einer Isotopeninjektion in die A. carotis interna auf der homolateralen Seite in Abhängigkeit von der Zeit in einem linearen Koordinatensystem, so erhält man einen exponentiellen Abfall. Beim Übertragen der Clearancekurve in ein semilogarithmisches Koordinatensystem (Counts/min logarithmisch, Zeit linear) oder bei direkter logarithmischer Registrierung, sieht man folgendes (außer bei stärker pathologischen Fällen): Die Clearancekurve besteht aus zwei annähernd monoexponentiellen Anteilen die sich in diesem System als Gerade darstellen (Abb. 1). Man bezeichnet den anfänglichen steilen "monoexponentiellen" Abfall in der Zeit von etwa 0 bis 2 Minuten als "Initial Slope" (I.S.), da er Gehirngewebe mit großer Clearance und hoher

Durchblutungsrate repräsentiert. (Genau genommen ist der Anfangsteil der Clearancekurve nicht monoexponentiell, da auch das langsame Kompartiment in ihm vertreten ist. Praktisch spielt das aber keine Rolle, wie unter Punkt 5.1 erklärt wird.) Den langsamen monoexponentiellen Abfall zwischen c. 6 und 12 Minuten (K_2) bezeichnet man als "langsame Kompartiment" und bezieht ihn auf Gehirngewebe mit geringer Clearance. Der Übergang zwischen den beiden Geraden wird von mehreren verschiedenen Exponenten beeinflusst, weshalb er für die Bestimmung der CBF ohne Bedeutung ist. Im Bereich des Initial Slope kann die A. carotis interna-Injektionskurve als Summationskurve aus zwei monoexponentiellen Kurven K_1 und K_2 gedacht werden, in die sie durch Subtraktion des langsamen Kompartments K_2 von der Gesamtkurve umgekehrt auch aufgelöst werden kann. Dadurch erhält man den monoexponentiellen Abfall K_1 des schnellen Kompartments. Es liegt nahe, besonders bei Beachtung von Punkt 3,2, das schnelle Kompartiment als Anteil der grauen Substanz an der Clearancekurve zu betrachten, das langsame Kompartiment als den der weißen Substanz (10, 25, 27). Komplizierter werden die Verhältnisse bei einer Injektion des Isotops in die A. carotis communis oder bei der Isotopeninhalationsmethode nach VEALL (29), die man als Äquivalent zu einer großen Zahl von aufeinanderfolgenden intraarteriellen Injektionen auffassen kann. Die Clearancekur-

ve ist dann nicht die Summationskurve von nur zwei monoexponentiellen Anteilen, die Gehirngewebe mit verschiedener Clearance repräsentieren, sondern sie erhält ein noch langsames drittes Kompartiment hinzu, welches auf die langsame Clearance von extrazerebralen Geweben bezogen werden muß, die von der A. carotis externa versorgt werden. Man kann sich diese A. carotis communis-Kurve auch als Summation von zwei Kurven denken, die bei selektiver Injektion des Isotops in die A. carotis interna bzw. die A. carotis externa erhalten werden. Abbildung 2 zeigt dieses Modell (modifiziert nach UEDA et al. (5)).

5. Die Auswertung der Clearancekurve nach den drei heute üblichen Modifikationen und deren Bedeutung

Heute verwendet man im wesentlichen drei Arten der Auswertung einer Isotopenclearancekurve: Ihre Wahl richtet sich nach den für die Untersuchung eines Problems gewünschten Werten (z.B. Werte für die graue und weiße Substanz oder Mittelwerte), nach der Anzahl der Detektoren über der untersuchten Hemisphäre, der Schnelligkeit der Auswertung und nicht zuletzt nach den zur Verfügung stehenden Geräten.

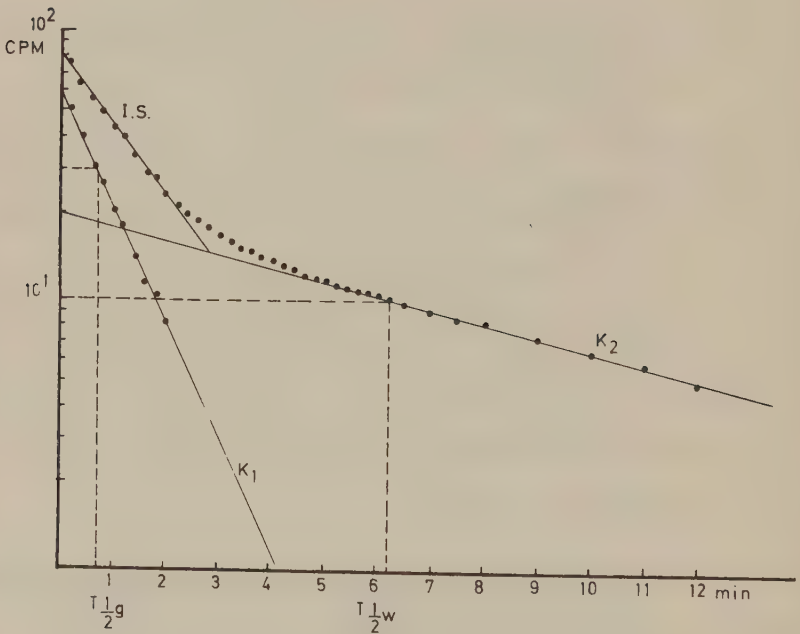


Abb. 1:

^{133}Xe Clearancekurve, nach Injektion des Isotops in die A. carotis interna, im semilogarithmischen Koordinatensystem und ihre Auflösung nach zwei Kompartments.

I.S. praktisch monoexponentieller Anfangsabfall
(Initial Slope)

K_1 monoexponentieller Abfall des schnellen Kompartments

K_2 monoexponentieller Abfall des langsamen Kompartments

$T_{\frac{1}{2}g}$ und $T_{\frac{1}{2}w}$: Halbwertszeiten der Clearance des schnellen bzw. langsamen Kompartments.

5.1 Die "Initial Slope"-Methode (CBF_i)

Für die CBF_i -Messung genügt die Registrierung der ersten beiden Minuten der Clearancekurve, möglichst schon in semilogarithmischer Form. Der sich dann bei normalen Patienten, wie bei vielen Patienten mit chronischen Gehirnkrankheiten ergebende geradlinige Abfall der Kurve kann für praktische Zwecke als monoexponentiell betrachtet werden, da der Anfangsteil der Kurve ganz von der Clearance der grauen Substanz beherrscht wird (22). Die Clearance der weißen Substanz kann also in den ersten beiden Minuten vernachlässigt werden. Der CBF_i ist folglich ein Index für die Durchblutung des schnellen Kompartments, wenn er auch wegen der in ihm enthaltenen Clearance des langsamen Kompartments stets geringere Werte ergibt als ein nach derselben Kurve mittels der kompartmentellen Analyse (Punkt 5.3) für das schnelle Kompartiment bestimmter Durchblutungswert. Aus den genannten Gründen wird zur Berechnung von CBF_i auch der zur grauen Substanz gehörige Verteilungskoeffizient $\lambda_g = 0,8$ verwendet.

Die Auswertung einer semilogarithmisch geschriebenen Clearancekurve kann einfach dadurch geschehen, daß man sie unter eine Schablone legt und den sich ergebenden

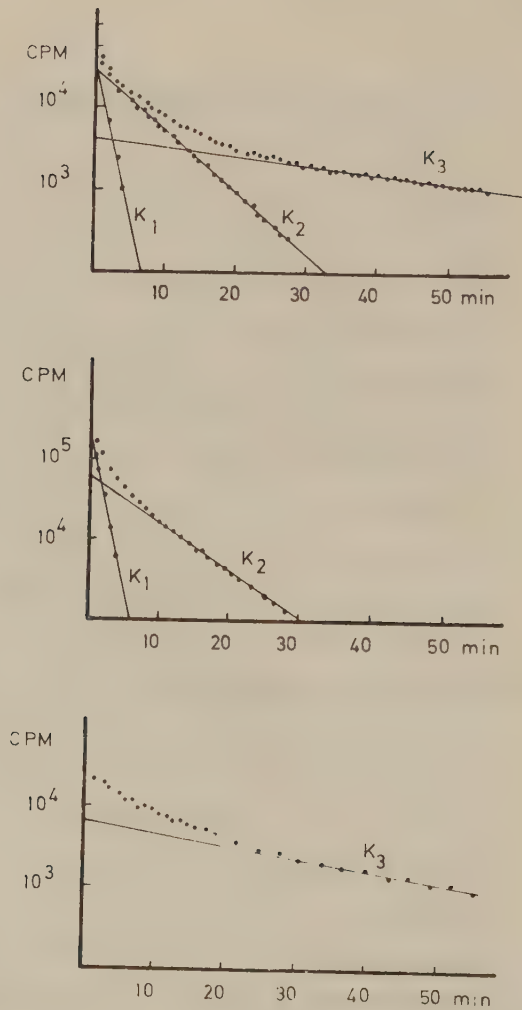


Abb. 2:

^{85}Kr Clearancekurven über der temporalen Region aufgenommen nach Isotopeninjektion in die A. carotis communis (oben), die A. carotis interna (Mitte) und die A. carotis externa (unten). (Nach UEDA et al. 5.)

K_1 ist der monoexponentielle Abfall des schnellen Kompartments

K_2 und K_3 derjenige des langsamen Kompartments bzw. extracerebraler Gewebe.

CBF_i -Wert abliest (22). Von verschiedenen Autoren werden Formeln zur rechnerischen Bestimmung des CBF_i angegeben (30, 22), die auf dem Abfall des "monoexponentiellen" Kurvenanfangs pro Zeiteinheit beruhen.

Bei CBF_i -Werten unter 20 - 30 ml/100g/min verliert diese Methode ihre Gültigkeit. Dann wird nämlich die gesamte Clearancekurve fast monoexponentiell, und eine Trennung des schnellen Kompartments vom langsamen ist nicht mehr möglich. Es ist unter diesen Umständen nicht sinnvoll, den CBF_i zu bestimmen, da dieser Wert ganz auf die Charakteristik der grauen Substanz ausgerichtet ist (30).

Vorteile der Messung von CBF_i -Werten:

Die erforderliche Registrierzeit von nur zwei Minuten ermöglicht es, weitgehend konstante Verhältnisse während der Messung beizubehalten, besonders hinsichtlich P_aCO_2 und dem arteriellen Blutdruck, aber auch bei Versuchen über die Wirkung von Pharmaka. Außerdem sind manche Eingriffe, wie die Unterbindung der A. carotis interna, oft nicht länger ohne Schädigung des Organismus durchführbar. Man verwendet heute bis zu 35 Detektoren (22) über einer Hemisphäre, was bei der großen Zahl von anfallenden Daten nur dank der einfachen Be-

stimmbarkeit der sich daraus ergebenden regionalen CBF_i ($rCBF_i$)-Werte möglich ist. Auf diese Art können lokal sehr begrenzte Durchblutungsstörungen festgestellt werden; sie sind bei Betrachtung des Kurvenbildes oft schon daran zu erkennen, daß die Clearancekurve in den beiden ersten Minuten multiexponentiell ist, im semilogarithmischen System also keinen geradlinigen Abfall zeigt (22, 25). Der Two-Minutes-Flow-Index (TMFI) (11) versucht eine bessere rechnerische Angleichung an den "monoexponentiellen" Anfangsteil der Kurve, konnte sich aber wegen der daraus entstehenden Komplizierung der Auswertung nicht durchsetzen.

5.2 Die "Height over area" oder "stochastische"-Methode

Diese Art der Auswertung erfordert, wie auch die unter Punkt 5.3 beschriebene exponentielle Analyse, die Aufzeichnung der Clearancekurve in einer Länge von ungefähr 10 Minuten. Sie eignet sich im Gegensatz zur CBF_i -Methode, die vorwiegend regionale Unterschiede der Durchblutung aufdeckt, für die Beobachtung von zwischenindividuellen Durchblutungsunterschieden. Ihr Prinzip entspricht dem der KETY-Methode, indem sie die gesamte Fläche unter der Kurve als Ausdruck für die Schnelligkeit der Clearance betrachtet.

5.2.1 Nach ZIERLER (34) gilt: $CBF_{\infty} = \frac{H_o}{A_{o-\infty}} \cdot \lambda \cdot 100 \text{ (ml/100g/min)}$

wobei H_o die Gipfelhöhe der Kurve ist, $A_{o-\infty}$ die Gesamtfläche unter der Kurve, gemessen durch die Anzahl der Impulse. Da diese Art der Auswertung sowohl das schnelle als auch das langsame Kompartiment berücksichtigt, muß ein Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizient gewählt werden, der zwischen dem der grauen und dem der weißen Substanz liegt, nämlich $\lambda = 1,1$. Mit dieser Berechnung erhält man einen Durchblutungsmittelwert CBF_{∞} . Da es unmöglich ist, die Kurve bis unendlich zu verfolgen, nimmt man an, der Endteil der Kurve sei monoexponentiell. Dadurch wird die Bestimmung der Fläche durch Extrapolierung möglich.

5.2.2 Um die Extrapolierung zu vermeiden und die Auswertung zu vereinfachen wurde die CBF_{10} -Methode eingeführt:

$$CBF_{10} = \frac{H_o - H_{10}}{A_{o-10}} \cdot \lambda \cdot 100 \text{ (ml/100g/min)}$$

Sie vernachlässigt den Kurvenendteil ab 10 Minuten ganz und ergibt so gegenüber CBF_{∞} zu hohe Durchblutungswerte, da von der der Rechnung zugrunde liegenden Annahme, die Kurve sei schon bei 10 Minuten zur Höhe 0 abgefallen, nur die langsame Komponente betroffen wird.

5.3 Die bikompartimentelle Analyse

In Punkt 4.3 wurde bereits das multiexponentielle Modell von Isotopenclearancekurven vorgestellt. Die heute übliche Auflösung einer A. carotis interna-Kurve nach zwei Kompartments geschieht mit Hilfe eines Computers oder wie bei uns mittels graphischer Analyse (Punkt 6.6). Während CBF_i einen Index für die Durchblutung des schnellen Kompartments darstellt, und CBF_{10} bzw. CBF_{∞} Mittelwerte der Durchblutung sind, erhält man bei der bikompartimentellen Analyse Werte, welche die alleinige Durchblutung des schnellen und langsamen Kompartments angeben. Aus diesen beiden Größen kann die prozentuale Gewichtsverteilung der zwei Kompartments im Gehirn (30) und ein Wert für die Mitteldurchblutung errechnet werden. Somit ergibt diese Art der Analyse einer Clearancekurve die größte Zahl an Informationen.

Verfälschungen der Werte durch die sehr langsame Clearance extrazerebraler Gewebe, die über Anastomosen von Gehirnarterien mitversorgt werden (Punkt 3.1), fallen in der Praxis nicht ins Gewicht. So erwies sich die Analyse der A. carotis interna-Clearancekurven für drei Kompartments, repräsentierend die graue Substanz, die weiße Substanz und das extrazerebrale Gewebe, als nutzlos (30). Bei der Injektion des Isotops in die A.

carotis communis dagegen ist eine Auflösung der Clearancekurve in drei Kompartments möglich (Fig. 2). Durch Abzug des langsamsten Kompartments könnte dann eine A. carotis communis-Kurve in eine Kurve der A. carotis interna übergeführt werden, wie von UEDA (5) vorgeschlagen wurde. Jedoch ist diese Art der Durchblutungsbestimmung noch ungebräuchlich. Die mathematische Interpretation der bikompartimentellen Analyse ist schon oft beschrieben worden (10, 17, 22, 32) und braucht hier nicht wiederholt werden.

6. Beschreibung der von uns verwendeten Methode

6.1 Das verwendete ^{133}Xe -Isotop (nach 10, 17)

Als radioaktive Testsubstanz verwendeten wir das ^{133}Xe -Isotop, das wöchentlich in einer Anfangsaktivität von 10-12 mCi, gelöst in 12 ml physiologischer NaCl-Lösung, vom Radiochemical Center, Amersham, Grossbritannien, geliefert wurde. Es entspricht den unter Punkt 4.2 aufgeführten Bedingungen und hat folgende Eigenschaften (12):

Halbwertszeit	5,27 d
β Energie (maximal)	0,34 Mev (100 %)
γ Energie	0,081 Mev (35 %)
Internal Conversion	65 %
Produktionsvorgang U (n,f)	^{133}Xe

Zusammensetzung: 98 % ^{133}Xe

2 % $^{133\text{m}}\text{Xe}$

Spuren von $^{131\text{m}}\text{Xe}$ und ^{85}Kr

Die weiche β -Strahlung des ^{133}Xe (0,025 cm Halbwerttiefe in Blei) wurde zur Registrierung verwendet.

Der Luft-Blut-Verteilungskoeffizient beträgt 10 : 1 in Abhängigkeit von der jeweiligen Löslichkeit. Dies ergibt eine sehr geringe biologische Halbwertszeit von 1,03 Minuten, die sich in pathologischen Fällen, z.B. eingeschränkter Lungenfunktion, auf 1,95 Minuten ausdehnen kann. Die Strahlenbelastung des Patienten ist in jedem Falle unerheblich (10, 17).

6.2 Der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient λ von ^{133}Xe

Die Löslichkeit von ^{133}Xe ist besonders gut in Lipiden. Das bedeutet, daß für die graue und die weiße Substanz wegen ihres unterschiedlichen Lipidgehaltes verschiedene Verteilungskoeffizienten zur Anwendung kommen müssen (26). Außerdem besitzt ^{133}Xe eine besondere Affinität zu Hämoglobin und ist deshalb in Erythrozyten doppelt so gut löslich als in Blutplasma (10). Der Verteilungskoeffizient ist also auch vom Hämatokrit abhängig.

VEALL und MALLETT (28) bestimmten den Verteilungskoeffizienten bei einem normalen Hämatokrit von 43 - 45 %

für die graue Substanz: $\lambda_g = 0,8$

für die weiße Substanz: $\lambda_w = 1,5$

für das gesamte Gehirn: $\lambda_m = 1,1$

Diese Werte sind heute allgemein gebräuchlich (10, 17, 16, 26). Es stellt sich die Frage, ob eine Korrektur von λ für den aktuellen Hämatokrit notwendig ist. Wir haben bei einer Reihe von CBF-Messungen den arteriellen Hämatokrit mit einer elektrischen Methode bestimmt und keine Abweichung von über 5 % gefunden, was nach der Korrektur von LADEFOGED (1) nur eine Änderung des Verteilungskoeffizienten von unter 3,5 % bewirkt. Da Werte aus früheren Arbeiten, die für den Hämatokrit unkorrigiert sind, in unsere Statistik einbezogen sind, wäre eine Korrektur unserer Werte auch nicht sinnvoll.

6.3 Die Abhängigkeit der CBF vom arteriellen CO₂-Partialdruck ($P_a\text{CO}_2$)

Durch Tierversuche ist schon lange bekannt, daß steigender $P_a\text{CO}_2$ eine Dilatation der zerebralen Gefäße und damit eine Mehrdurchblutung des Gehirns verursacht (3, 8, 33). Mißt man den CBF_i von nicht narkotisierten Menschen und Tieren bei verschiedenen, im physiologi-

schen Bereich liegenden, $P_a CO_2$ -Werten und trägt die Ergebnisse in einem linearen Koordinatensystem auf, so erhält man mit steigendem $P_a CO_2$ einen exponentiellen Anstieg der CBF_1 -Werte. Das bedeutet, daß die prozentuale Durchblutungsänderung pro mmHg $P_a CO_2$ -Änderung von der absoluten Höhe der Gehirndurchblutung unabhängig ist. OLESEN und PAULSON (22) fanden eine Änderung der CBF_1 um 4 % bei einer Verschiebung des $P_a CO_2$ um 1 mmHg. KETYS Wert (15) von 4,5 %, gefunden bei normalen unnarkotisierten jungen Männern, stimmt damit gut überein. Diese Werte gelten allerdings nur bei geringen Schwankungen von $P_a CO_2$. Darüberhinaus ist eine genaue Korrektur der Durchblutungswerte selbst mit verschiedenen dafür angegebenen Formeln (22) nicht immer möglich, dazu die CO_2 -Reaktivität jedes einzelnen Patienten bestimmt werden müßte. (Es ist klar, daß die zarten Gefäße eines jungen Mannes besser auf CO_2 -Änderungen reagieren können als die starren Gefäße eines Arteriosklerotikers.) Die Arbeit von INGVAR et al. (13) zeigt, daß bei normalen jungen Männern die für CO_2 korrigierten CBF -Werte nur geringfügig von den unkorrigierten Mittelwerten abweichen (siehe Punkt 9.2.2). Ähnliches ist auch bei den Werten unserer Patienten zu erwarten, wenn sie auch keine Normalpatienten im Sinne INGVARs sind. Aus diesen Gründen und weil aus früheren Arbeiten unkorrigierte Werte in die Statistik einbezogen werden

mußten, verzichteten wir auf eine Korrektur der CBF-Werte für CO_2 .

6.4 Das verwendete Gerät

Zur kontinuierlichen Registrierung und Aufzeichnung der γ -Aktivitäten des der Clearance unterworfenen Gases bedienten wir uns des Dualmeßstandes der Firma Picker Corporation, Cleveland, Ohio.

1. Zwei Szintillationszähler vom Typ 2801 F, die mit je einem thalliumaktivierten Natriumjodkristall (1,5 "Ø x 1,0") ausgerüstet waren. Der Gewebskegel, dessen Aktivitäten betrachtet wurden, war begrenzt durch je einen 20° Flat-Field Kollimator bei einem Öffnungsdurchmesser von 65,5 mm. Diese Abmessungen des Kollimators ermöglichen es, bei der von uns gewählten Lokalisation der Zählrohre frontal und parietal über einer Hemisphäre den größten Teil der von einer A. carotis interna versorgten Gehirnregionen zu "überblicken".
2. Ein Magnetbandspeicher, der es ermöglicht, die registrierten Clearancedaten unter optimalen Bedingungen über den Direktschreiber als Kurven wiederzugeben.

3. Ein Direktschreibgerät, das die von den zwei Detektoren registrierten Aktivitätsabnahmen getrennt auf ein spezielles lineares Papierraster überträgt. Dieses kann sowohl direkt vom Detektor als auch vom Magnetbandspeicher beschickt werden. Die Geschwindigkeit des Papierdurchlaufs ist mit dem Papierraster koordiniert, wodurch die Auswertung der geschriebenen Kurve hinsichtlich des Zeitfaktors ermöglicht wird.
4. Ein "Dual Ratemeter" mit dessen Hilfe erstens die Zeitkonstante, d.h. die Empfindlichkeit, und zweitens das "Range", d.h. der Meßbereich der Kurvenaufzeichnung, gewählt werden können.
5. Ein "Puls Height Analyser", an dem das "Fenster", d.h. der Bereich der spezifischen Aktivität des verwendeten Isotops eingestellt werden kann, um einerseits die beste Ausbeute an Aktivität zu erzielen und um andererseits den Einfluß störender Raumaktivitäten möglichst gering zu halten.

6.5 Beschreibung des Meßvorgangs

Der Patient wurde bequem auf dem Rücken liegend auf einem horizontalen Untersuchungstisch gelagert. Sein Kopf wurde von einer Schaumstoffschale aufgenommen, um

unwillkürliche Bewegungen zu vermeiden. Darauf wurden die beiden Detektoren senkrecht zur Haut angelegt, wobei der eine über dem Tuber frontale, der andere zweifingerbreit kranial des Meatus acusticus externus der zu untersuchenden Hemisphäre plaziert wurde. Nach sorgfältiger Inspektion und Palpation wurde die A. carotis interna direkt mit einer Nadel Nr. 16 punktiert, worauf nach Start der Geräte durch die gelegte Nadel c.0,4 mCi ^{133}Xe in einem Schuß injiziert wurden. Die von den beiden Detektoren registrierten Impulse wurden für beide Kanäle getrennt sowohl direkt vom Schreibgerät als Clearancekurve aufgezeichnet, als auch auf Magnetband gespeichert, was eine Wiederholung der Kurvenschreibung bei optimalem Range zur Ausnützung der ganzen Papierbreite ermöglichte. Die geringe Zeitkonstante von 1/sek zu Beginn der Messung ergab eine gute Darstellung des steilen Anfangsabfalls der Clearancekurve. Der Papiervorschub von 1,5"/min zeigte eine ausreichende Auflösung der Kurve bei überschaubarem Gesamtbild. Die Clearancekurven wurden jeweils für die Dauer von zwölf Minuten nach der Injektion des Isotops aufgezeichnet.

6.6 Die Auswertung der Clearancekurven (Abb. 1)

Bei jeder CBF-Messung erhielten wir zwei Clearancekur-

ven, von denen die eine die Durchblutung des frontalen Anteils, die andere die des parietalen Anteils der untersuchten Hemisphäre darstellt. Die Auswertung dieser beiden Kurven erfolgte nach dem unter Punkt 4.3 und 5.3 beschriebenen multiexponentiellen Modell, in unserem Fall mittels graphischer Analyse für zwei Kompartments. Zunächst muß die in einem linearen Koordinatensystem geschriebene Originalclearancekurve in ein semilogarithmisches System übertragen werden. Da das Papier des amerikanischen Schreibgeräts in Inch eingeteilt ist, das verwendete semilogarithmische Papier jedoch in Zentimeter, verwendeten wir zur Übertragung der einzelnen Kurvenwerte eine Plexiglasschablone (10). Diese wurde zur Vermeidung des Parallaxenfehlers mit der Einteilung nach unten auf die Originalkurve gelegt. Jetzt konnte die Anzahl der Impulse auf der Ordinate zu jeder beliebigen Zeit, auf der Abszisse in Zentimetern, abgelesen und auf das semilogarithmische Papier übertragen werden. Nach Übertragung der einzelnen Kurvenpunkte, von 0 bis 6 Minuten im Abstand von 0,25 Minuten, von 6 - 8 Minuten im Abstand von 0,5 Minuten, von 8 bis 12 Minuten im Abstand von 1 Minute, ergibt sich ein Kurvenbild, wie unter Punkt 4.3 beschrieben. Zieht man durch die Punkte der Kurve von c. 6 bis 12 Minuten eine Gerade, den monoexponentiellen Abfall des langsamen Kompartments K_2 und extrapoliert diesen auf den Zeitpunkt 0, so erhält man die Impulszahl zu

Beginn der Clearance des langsamen Kompartments.

Zieht man darauf durch den Punkt der halben initialen Impulszahl eine Parallele zur Abszisse, so ergibt sich der zum Schnittpunkt mit K_2 gehörige Abszissenwert, der die Halbwertszeit $\frac{T_1}{2}$ der Clearance des langsamen Kompartments darstellt. Den Abfall des schnellen Kompartments K_1 erhält man durch Abzug des langsamen Kompartments K_2 von der Clearancekurve. Die Halbwertszeit der Clearance des schnellen Kompartments wird analog derjenigen des langsamen Kompartments bestimmt.

6.7. Berechnung der Durchblutungswerte

Zur Berechnung der CBF-Werte wurden folgende Formeln angewendet, deren Ableitung (10, 17) hier nicht wiederholt werden muß:

$$rCBF_g = 100 \cdot \lambda_g \cdot \frac{0,693}{\frac{T_1}{2}_g} \quad [ml/100g/min]$$

$$rCBF_w = 100 \cdot \lambda_w \cdot \frac{0,693}{\frac{T_1}{2}_w} \quad [ml/100g/min]$$

wobei $rCBF_g$ und $rCBF_w$ der regionale, d.h. frontale oder parietale Wert der Durchblutung der grauen und weißen Substanz ist, entsprechend dem schnellen und langsamen Kompartment. λ_g und λ_w sind die Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten der grauen bzw. weißen

Substanz (siehe Punkt 6.2), und T_{1g} und T_{1w} die Halbwertszeiten der Clearance des schnellen bzw. langsamen Kompartments. Der Faktor 0,693 dient zur Umrechnung vom natürlichen in das dekadische Logarithmensystem. Um das Ergebnis, wie international üblich, in ml/100g Gewebe/min angeben zu können, muß der Faktor 100 eingebracht werden.

Die Mitteldurchblutung CBF_m , die sowohl das schnelle Kompartiment als auch das langsame Kompartiment nach ihren Anteilen an der Gesamtdurchblutung berücksichtigt, kann folgendermaßen bestimmt werden: Aus der Annahme, das Gehirngewebe bestehe aus 60 Gewichtsanteilen graue Substanz (W_g), repräsentiert durch das schnelle Kompartiment der Clearancekurve und 40 Gewichtsanteilen weißer Substanz (W_w), repräsentiert durch das langsame Kompartiment ergibt sich diese Formel (10, 17, 30):

$$rCBF_m = W_g \cdot CBF_g + W_w \cdot CBF_w \quad [ml/100g/min]$$
$$rCBF_m = 0,6 \cdot CBF_g + 0,4 \cdot CBF_w \quad [ml/100g/min]$$

7. Wertesammlung

7.1 Das Problem der "Normalpatienten"

Um Normalwerte im strengen Sinne von normal zu erhalten, müssen CBF-Messungen an freiwilligen Versuchspersonen

sonen durchgeführt werden, bei denen weder anamnestisch noch nach klinischer Untersuchung Verdacht auf einen pathologischen, die CBF beeinflussenden Organbefund besteht. Selbst altersentsprechende Prozesse, welche die CBF beeinträchtigen, wie die Zerebrovaskularsklerose, müssen mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Untersuchungen an jungen gesunden Freiwilligen konnten nur wenige Autoren (13, 20) durchführen. Wir mußten dagegen auf das Patientengut der Klinik zurückgreifen. Deshalb ist, wenn wir von Normalpatienten sprechen, folgendes zu bedenken: Die Messung der CBF wurde nur im Rahmen der allgemeinen Gehirndiagnostik durchgeführt, wenn der Verdacht auf einen pathologischen Prozeß bestand. War kein eindeutig pathologischer Befund zu erheben, so wurde der Patient in die Gruppe aufgenommen, welche Normalpatienten repräsentieren soll, selbst wenn zerebrale Symptome, etwa kleine neurologische Ausfälle, vorhanden waren. Dabei sind im allgemeinen niedrigere CBF-Werte als bei echten Normalpatienten zu erwarten, da fast jede Gehirnschädigung mit einer Durchblutungsverminderung einhergeht. Andererseits könnte die Durchblutung auch gesteigert sein, z.B. durch einen Hypertonus oder durch Verlust der Gefäßregulation.

7.2 Unser Normalkollektiv

Unser Normalkollektiv umfaßt also Patienten, bei denen die Gehirndiagnostik wie Karotisangiographie, Hirnszintigramm, Röntgen, EEG, Pneumenzephalogramm und die gröbere Neurologie keinen eindeutigen pathologischen Befund ergab oder einen Befund, der wahrscheinlich nur geringen Einfluß auf die CBF hat (Abschlußdiagnosen in Tabelle II). Besonderer Wert wurde darauf gelegt, daß keine Einschränkung der Lungenfunktion vorlag, was zu erhöhter CO_2 -Konzentration im Blut und damit zu einem Ansteigen der Hirndurchblutung (Punkt 6.3 !) führt, ganz abgesehen von unerwünschter Rezirkulation des Isotops. Da nur wenige der untersuchten Patienten diesen Bedingungen entsprachen, mußten aus früheren Arbeiten (10, 17) nach derselben Methode gemessene und gleichartig ausgewählte CBF-Werte in unsere Statistik aufgenommen werden. So erhielten wir ein Kollektiv von 42 Patienten aller Altersstufen (Tabelle I + II).

Tabelle I

Nr.	S.	CBF _g		CBF _w		CBF _m	
		fr.	par.	fr.	par.	fr.	par.
S.G. I							
1	r	99,0	92,3	19,9	23,3	67,4	65,7
2	l	81,7	77,0	18,1	17,5	56,2	53,3
3	r	70,1	66,0	12,0	11,8	46,8	44,3
4	r	73,8	85,3	23,6	21,5	53,7	59,8
5	l	77,0	77,0	20,4	23,1	54,4	55,4
6	l	89,5	83,4	22,8	24,8	62,8	61,3
7	l	92,5	82,8	21,2	20,4	64,0	57,8
8	l	85,3	79,1	16,7	22,4	57,9	56,5
9	r	109,0		18,9		72,8	
10	r	62,3	62,3	15,4	14,9	43,5	43,4
S.G. II							
11	r	73,8	79,2	17,8	20,6	51,4	55,7
12	r	70,1	70,1	21,7	18,9	50,7	49,6
13	r	57,2	51,0	16,5	17,9	40,1	37,8
14	r	56,1	53,4	14,8	14,3	39,6	37,8
15	r	69,3		29,7		53,5	
16	r	81,3	81,5	24,4	22,6	58,4	57,9
17	r	76,0	69,3	22,6	21,2	54,6	50,1
18	l	74,0	82,7	33,6	27,8	57,8	60,7
19	r	69,3	69,3	17,9	15,3	48,8	47,7
20	r	66,8	66,5	16,8	18,9	46,6	47,6
21	l	65,2	73,9	19,3	23,4	46,9	53,8
22	r	71,3	74,8	10,0	14,1	46,8	50,5
23	r	74,8	74,8	19,6	18,0	54,7	52,0
24	l	74,0	79,2	13,1	21,9	49,6	56,3
25	l	57,8	58,4	37,4	32,5	45,6	48,1
26	r	100,2	99,0	30,6	33,9	72,4	73,0
27	l	65,5	54,8	19,4	23,1	47,1	42,1

Tabelle I

		CBF _g		CBF _w		CBF _m	
Nr.	S.	fr.	par.	fr.	par.	fr.	par.
S.G. IIII							
28	r	70,1	65,9	15,3	13,2	48,1	44,8
29	r	81,5	60,5	25,7	29,3	59,6	48,0
30	1		65,2		15,1		45,2
31	1	63,7	62,2	12,9	14,8	43,4	43,3
32	r		73,8		24,2		54,0
33	r	80,1	93,5	19,8	26,0	55,9	66,5
34	r	39,2	63,1	13,8	12,9	29,0	43,0
35	1	77,0	81,5	11,9	14,8	51,0	54,7
36	r	100,4	85,3	30,1	27,0	72,3	62,0
37	1	69,3	76,0	14,9	13,9	47,6	51,0
38	r	110,2	110,2	30,6	34,2	78,3	79,8
39	r	59,0	64,5	19,8	24,4	43,3	48,5
40	r	89,3	94,0	17,5	17,8	60,0	63,0
41	r	70,1	80,1	13,2	18,7	47,3	55,5
42	r	70,1	70,1	10,2	21,2	46,1	50,5

Tabelle II

Nr.	A.	G.	Diagnose
S.G. I			
1	19	m	Zerebrale Krampfanfälle (unklare Genese)
2	19	w	Staphylokokkensepsis, frühkindlicher Hirnschaden
3	21	w	Floride Hyperthyreose
4	22	m	Kein krankhafter Organbefund
5	25	m	Zerebrale Krampfanfälle
6	32	w	Diskusprolaps L 3, 4 rechts, sekundäre Pankreasinsuffizienz
7	33	m	Zerebrales Anfallsleiden (unklare Genese)
8	33	m	Zustand nach Hirn- und Halsmarkkontusion
9	33	w	Encephalomyelitis disseminata
10	35	m	Akute Psychose, Alkoholisches Prädelirium
S.G. II			
11	37	w	Zerebrales Anfallsleiden
12	38	m	Verdacht auf Leberparenchymschaden
13	38	m	Zustand nach Glomerulonephritis, maligne renale Hypertonie, Fettleber
14	41	m	Symptomatisches zerebrales Anfallsleiden
15	42	m	Postkommotionelles Syndrom
16	42	m	Synkopale Anfälle
17	44	m	Morbus Menière, Roemheldsyndrom
18	45	m	Kephalgie, Psychosyndrom
19	45	m	Hemispastik links (unklare Genese)
20	46	m	Migräne, Diabetes mellitus
21	46	m	Hypertonus, Diabetes mellitus, Hemiparese rechts

Tabelle II

Nr.	A.	G.	Diagnose
22	47	m	Leberfunktionsstörung, Klimakterium virile
23	48	m	Hypercholesterinämie
24	48	w	Verdacht auf zerebrale Blutung
25	48	m	Leberzirrhose
26	48	m	Ausschluß eines Aneurysmas
27	48	w	Kopfschmerzen (reaktive Depression)
S.G. III			
28	52	w	Intermittierende zerebrale Ischämie, Lues cerebrospinalis
29	54	m	Arachnoiditis optico-chiasmatica
30	54	m	Intermittierendes Basilarissyndrom
31	55	m	Altes Ulkus
32	56	m	Chronische Obstipation
33	56	w	Verdacht auf flüchtige zerebrale Durchblutungsstörung, essentieller Hypertonus, Belastungsinsuffizienz des Herzens
34	59	w	Hyperthyreose, Struma diffusa
35	61	m	Intermittierende zerebrale Ischämie
36	62	m	Koronarinsuffizienz, Verdacht auf Myokardinfarkt
37	66	m	Diabetisches Spätsyndrom
38	68	m	Intermittierende Basilarisinsuffizienz
39	68	w	Koronarsklerose, Hypertonus
40	70	w	Zustand nach septischem Schock, Verdacht auf Pankreaskopf-Ca
41	70	w	Hypertonie
42	84	w	Struma nodosa

8. Statistik

8.1 Aufteilung des Kollektivs in drei Altersgruppen

Unsere 42 Normalpatienten wurden in folgende drei statistische Gruppen S. G. eingeteilt:

S.G.	Alter (Jahre)	N	%
I	≤35	10	23,8
II	35 ≤50	17	40,5
III	≥50	15	35,7
I + II + III		42	100,0

Gruppe I entspricht etwa dem jüngeren Erwachsenen. Um in diese Gruppe eine ausreichende Anzahl von Patienten aufnehmen zu können, mußte die Grenze zu Gruppe II, dem reiferen Erwachsenen, relativ hoch angesetzt werden, da naturgemäß bei jungen Menschen nur selten eine Gehirndiagnostik indiziert ist. Gruppe III entspricht dem allmählichen Übergang zum Senium. Die Gruppe I + II + III umfaßt alle Normalwerte.

8.2 Mittelwertstatistik

Tabelle III zeigt für die einzelnen Gruppen die Anzahl N der jeweils zur Auswertung kommenden Einzelwerte, den Mittelwert $\bar{X}$ der Einzelwerte, die Standardabweichung S.D. der Einzelwerte vom Mittelwert und den Standardfehler S.E. des Mittelwerts (2). CBF_g ist die Durchblutung der grauen Substanz, CBF_w diejenige der weißen Substanz und CBF_m der daraus errechnete Wert für die Mitteldurchblutung, alle angegeben in ml/100g Gewebe/min.

Wie man sieht, ist die Differenz in der Durchblutung zwischen frontalem und parietalem Meßpunkt durchweg so gering, daß eine Mittelwertstatistik für beide Ableitungen gemeinsam berechtigt scheint (Spalte "gesamt").

8.2.1 Bedeutung der Mittelwerte von $rCBF_g$, $rCBF_w$ und $rCBF_m$

Die in Tabelle III aufgeführten Werte $\bar{X}$ zeigen, daß größere Unterschiede dieser Mittelwerte zwischen den einzelnen statistischen Gruppen nur bei der grauen Substanz CBF_g und der Mitteldurchblutung CBF_m bestehen. Die Mittelwerte der weißen Substanz CBF_w weichen dagegen nur unbedeutend von einander ab. Man kann daraus schließen, daß eine Verminderung der Hirndurchblutung, die bei S.G. II und S.G. III gegenüber S.G. I, wohl

Tabelle III

CBF _g									
gesamt					frontal				
S.G.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	parietal
	19	81,3	11,6	2,6	10	84,0	13,9	4,3	78,4 9,3 3,1
	33	70,9	11,4	2,0	17	70,7	10,3	2,5	16 71,1 12,3 3,1
	28	75,7	15,9	2,9	13	75,4	18,0	5,0	15 76,4 14,4 3,9
	80	75,2	13,7	1,5	40	75,6	14,6	2,3	40 74,7 12,7 2,0
	I+II+III								
CBF _w									
gesamt					frontal				
S.G.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	parietal
	19	19,4	3,9	0,9	10	18,9	3,5	1,1	9 20,0 4,1 1,4
	33	21,5	6,6	1,2	17	21,5	7,4	1,8	16 21,5 5,8 1,5
	28	19,4	6,7	1,3	13	18,1	6,8	1,9	15 20,5 6,7 1,7
	80	20,3	6,1	0,8	40	19,8	6,4	1,0	40 20,8 5,8 0,9
	I+II+III								
CBF _m									
gesamt					frontal				
S.G.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	N	$\bar{X}$	S.D.	S.E.	parietal
	19	56,7	9,0	2,0	10	58,0	9,0	2,8	9 55,3 7,4 2,3
	33	51,4	8,1	1,4	17	51,4	8,5	2,1	16 51,3 8,8 2,2
	28	52,9	11,3	2,1	13	52,5	12,8	3,6	15 53,3 10,9 2,8
	80	53,2	9,1	1,1	40	53,2	10,1	1,6	40 53,2 9,0 1,4
	I+II+III								

bedingt durch Gefäßveränderungen im Sinne einer Sklerose, eingetreten ist, nur die graue Substanz, also den Cortex cerebri betrifft. Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren, die selbst bei hochgradiger Arteriosklerose der Gehirngefäße (17) und verschiedenen Gehirnkrankheiten (22) CBF_w weitgehend unverändert fanden. Ganz allgemein wird betont, daß dem Anfangsabfall einer Clearancekurve die größte Bedeutung für die Beurteilung der Hirndurchblutung zukommt (25, 27).

Aus diesen Gründen ist es gerechtfertigt, im folgenden nur die Durchblutung der grauen Substanz zu betrachten, da auch die Mitteldurchblutung CBF_m nur einen aus CBF_g und CBF_w errechneten Wert darstellt.

8.2.2 Signifikanzprüfung der Mittelwertdifferenz zwischen den einzelnen S.G. für CBF_g gesamt

Bei der Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte CBF_g von je einer S.G. ergaben sich folgende Werte für p (7):

S.G.		S.G.
I+II+III/I	: 0,04 < p < 0,05 ;	I/II : 0,001 < p < 0,01
I+II+III/II	: 0,08 < p < 0,09 ;	I/III : 0,1 < p < 0,2
I+II+III/III	: 0,19 < p < 0,2 ;	II/III : 0,05 < p < 0,1

8.2.3 Beurteilung

Hinsichtlich $rCBF_g$ besitzt erwartungsgemäß S.G. I den höchsten Mittelwert, der auch signifikant über dem Durchschnitt aller Altersgruppen (I+II+III) liegt, während die Mittelwerte von S.G. II und S.G. III nur eine zufällige Abweichung davon zeigen. Der Mittelwert von S.G. I ist auch signifikant verschieden von dem aus S.G. II, dagegen ist er von dem aus S.G. III nicht sicher abzugrenzen. Das mag auf die hohe Streuung der Einzelwerte in S.G. III zurückzuführen sein. Erstaunlich ist, daß sich für S.G. II niedrigere Mittelwerte ergaben als für S.G. III. Zwar ist diese Differenz möglicherweise zufallsbedingt, jedoch kann ein Grund dafür sein, daß in S.G. II unwissentlich mehrere Patienten mit beginnenden Gehirnkrankheiten einbezogen sind, weil sie bei der Gehirndiagnostik noch keinen pathologischen Befund zeigten. Bei den Patienten über 50 Jahren in S.G. III ist eine Gehirnerkrankung wahrscheinlich leichter auszuschließen, da sie sich dann oft in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Die Patienten dieser Gruppe dürften deshalb die Bedingungen unserer "Normalpatienten" besser erfüllen als die in S.G. II.

8.2.4 Unterschiede der $rCBF_g$ zwischen frontalem und parietalem Meßbezirk

Die Differenz der Mittelwerte von $rCBF_g$ zwischen dem frontalen und parietalen Meßbezirk ist in jedem Falle zu gering, um für unsere Meßanordnung eine regionale Verschiedenheit der Durchblutung ableiten zu können (selbst in S.G. I ist sie zufällig ($0,2 < p < 0,3$) oder kommt durch die relativ geringe Zahl der Probanden zustande). Das bestätigt die GAUßsche Verteilung (Abb. 3) für alle frontalen und parietalen $rCBF_g$ -Werte, die eine weitgehende Übereinstimmung beider Kurven zeigt. Anzumerken ist, daß bei Verwendung von Detektoren, die kleinere Bezirke erfassen, sehr wohl regionale Durchblutungsunterschiede festzustellen sind (Punkt 9.2.2).

Die mittlere Differenz zwischen den einzelnen $rCBF_g$ -Werten des frontalen und parietalen Meßbezirks beträgt in ml/100g/min:

S.G.	$\bar{x}$	S.D.
I	5,4	3,9
II	3,8	3,7
III	8,5	7,7

S.G. III zeigt die größte mittlere Abweichung mit der größten Streuung der Einzelwerte, was auf eine al-

tersbedingte Inhomogenität der Durchblutung dieser zwei Regionen schließen läßt.

8.3 Verteilung der Einzelwerte von CBF_g , CBF_w und CBF_m
(Abb. 3 - 6)

Die Verteilungskurven der Einzelwerte bestätigen, soweit ersichtlich, die Ergebnisse aus Punkt 8.2. Im Interesse einer ausreichenden Höhe wurde auf eine engere Abstufung der Abszissenwerte mit dem Ziel, glattere Kurven zu erhalten, verzichtet. Besonders auffällig ist der im Gegensatz zu CBF_g enge Bereich von CBF_w . Es ist verständlich, daß selbst größere prozentuale Einschränkungen von CBF_w bei der naturgemäß relativ niedrigen Durchblutung nicht leicht eindeutig nachgewiesen oder gar als pathologisch erkannt werden können.

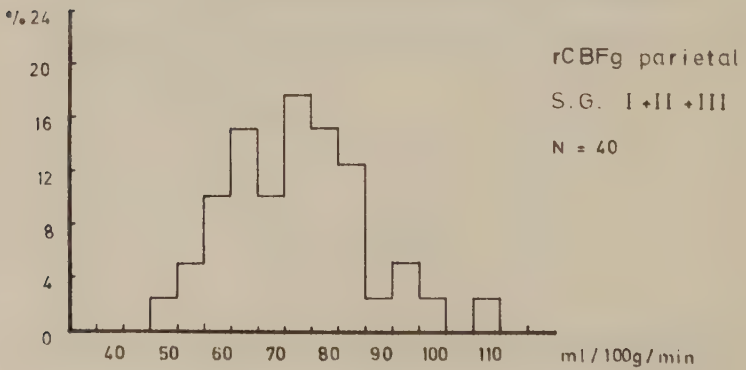
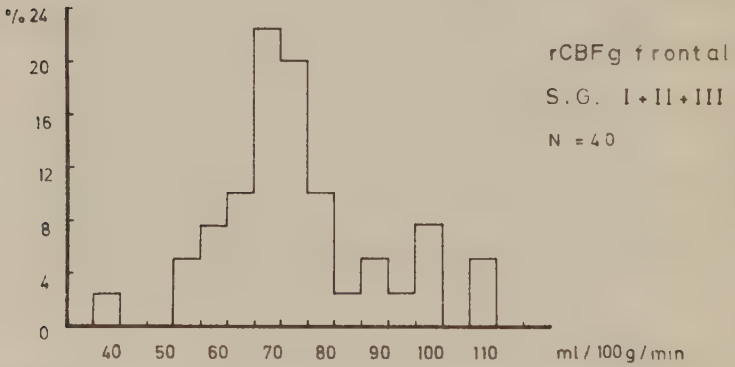
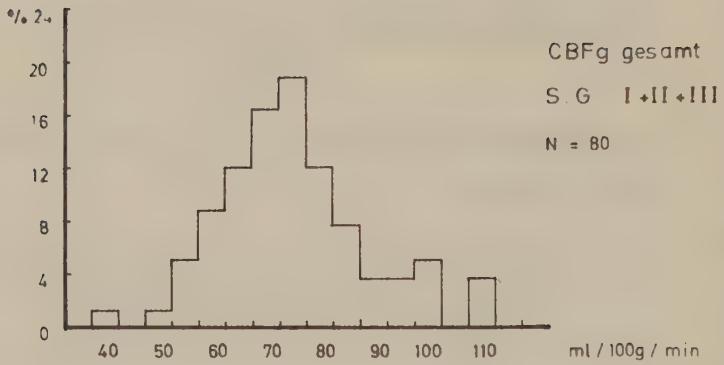


Abb. 3: Verteilungskurven der Einzelwerte von CBF_g

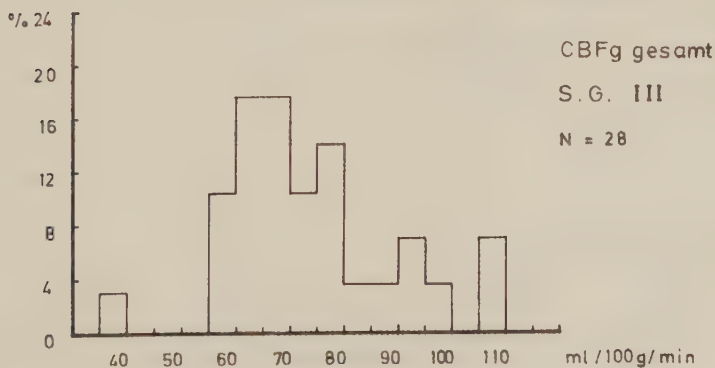
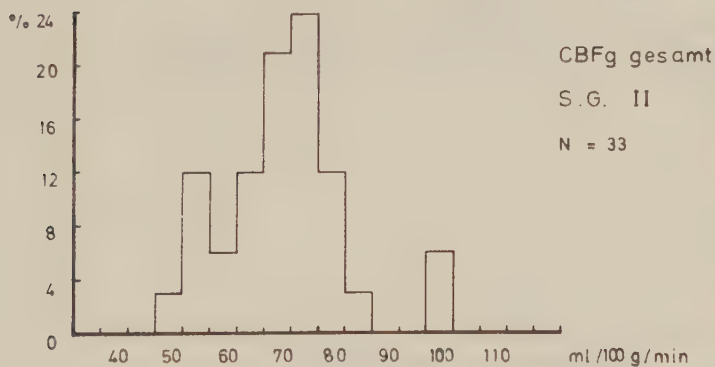
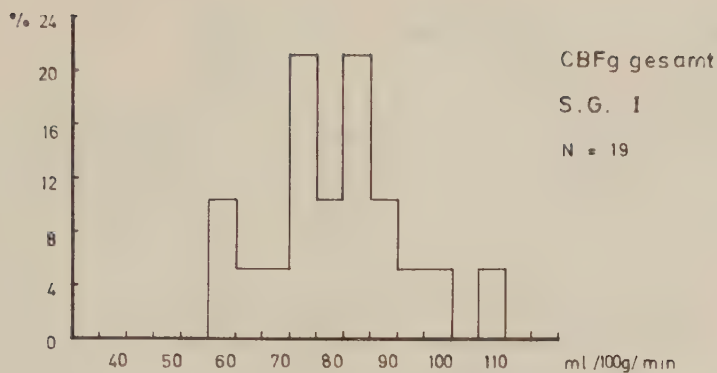


Abb. 4: Verteilungskurven der Einzelwerte von CBF_g

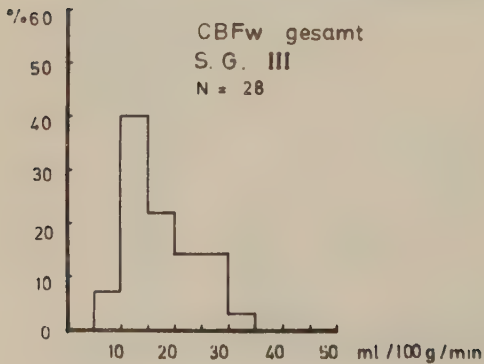
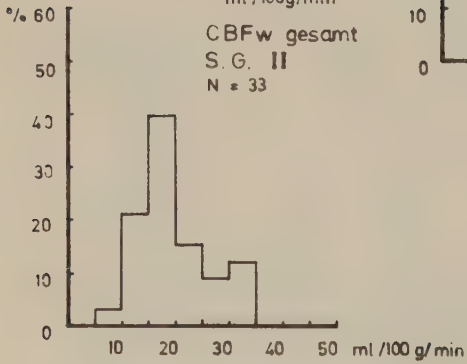
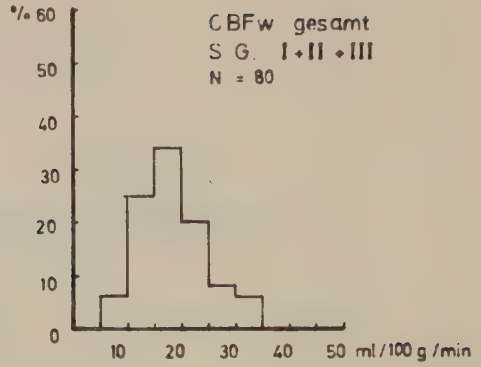
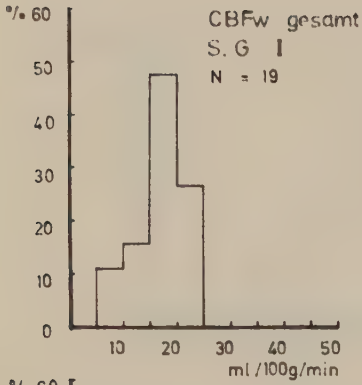


Abb. 5: Verteilungskurven der Einzelwerte von CBF_w

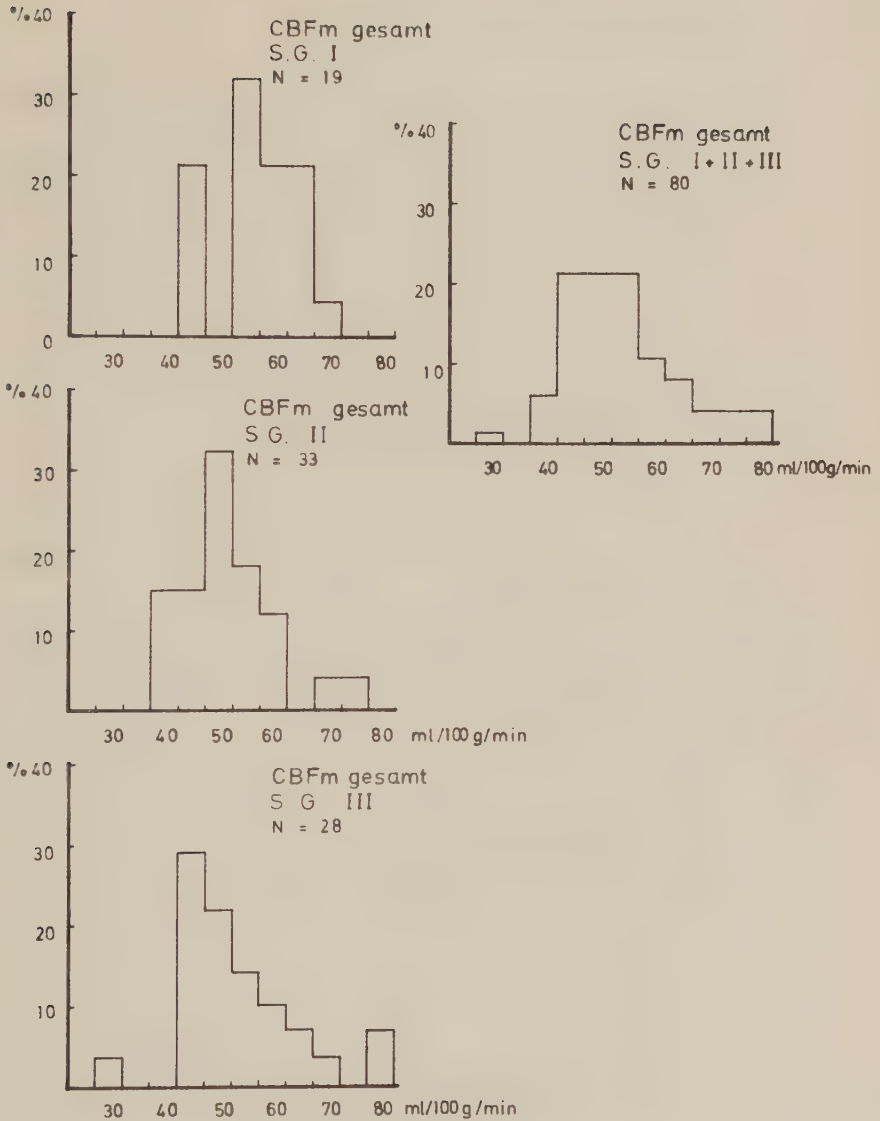


Abb. 6: Verteilungskurven der Einzelwerte von CBF_m

8.4 Kritik der Werte

Die in Abbildung 7 gegen das Alter aufgetragenen Einzelwerte veranschaulichen das Ergebnis der Mittelwertstatistik. S.G. III besitzt die größte Streuung der $rCBF_g$ -Einzelwerte (S.D. $\pm 13,9$ ml/100g/min). Fall Nr. 38 liegt mit seinen Werten jedoch so weit außerhalb der doppelten Standardabweichung (innerhalb von ± 2 S.D. befinden sich bei einer Normalverteilung 95,5 % der Einzelwerte), daß er mit großer Sicherheit als nicht "normal" bezeichnet werden kann. Bei Fall Nr. 34 beträgt die Differenz zwischen dem $rCBF_g$ -Wert des frontalen und parietalen Meßbezirks 37,9 % und liegt auf der 2 S.D.-Grenze der interregionalen Abweichung. Bei der relativ geringen Zahl der Einzelwerte muß man diesen interregionalen Unterschied als pathologisch ansehen. Auch in den zwei anderen statistischen Gruppen kann der "Normalcharakter" verschiedener Einzelwerte mit Skepsis betrachtet werden (Fall Nr. 9, 10). Diese Fälle zeigen die Problematik der Grenze des Normalbereichs. Man darf annehmen, daß gesunde Freiwillige höhere Durchschnittswerte der Durchblutung mit niedrigeren Standardabweichungen erbringen würden. Die Relation der Durchblutung zwischen den einzelnen statistischen Gruppen würde sich aber kaum wesentlich ändern.

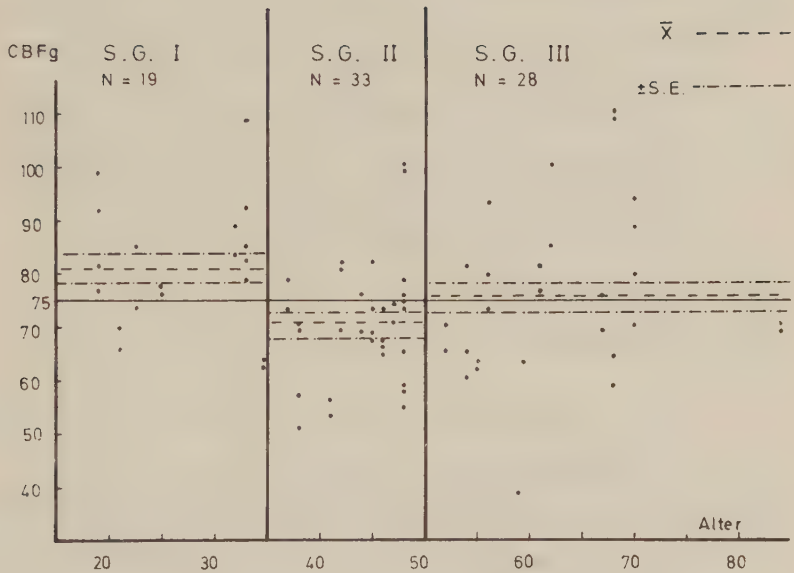


Abb. 7: Die Einzelwerte von CBF_g (ml/100 g/min) aufgetragen gegen das Alter (in Jahren)

Die Fälle unseres Normalkollektivs, die innerhalb der einfachen Standardabweichung (bei einer Normalverteilung c. 70 % der Einzelwerte) liegen, können mit einiger Sicherheit als "normal" gelten, während die Fälle im Bereich zwischen einfacher und doppelter Standardabweichung mit Vorsicht aufzunehmen sind. Werte, die sich außerhalb von ± 2 S.D. befinden, sind mit über 95 % Wahrscheinlichkeit pathologisch.

9. Diskussion

Die beschriebene Isotopenclearancemethode hat ihre Brauchbarkeit in der Praxis bewiesen. Es sind aber noch manche Fragen der Theorie und der Anwendung in der Diskussion. Im folgenden wird versucht, einige der Probleme, die sich bei der von uns verwendeten bikompartimentellen Auswertung der Clearancekurve ergeben, darzustellen und unsere Meßanordnung mit ihren Ergebnissen kritisch zu betrachten.

9.1 Zur Theorie der bikompartimentellen Analyse von Clearancekurven

Das bikompartimentelle Modell beruht auf der Annahme, daß sowohl die Clearance des schnellen Kompartments als auch die des langsamen Kompartments nur von einem Exponenten beeinflusst wird, ihr Abfall also mono-

exponentiell ist. Das Gehirn stellt aber, wie durch autoradiographische Studien (16, 24) gezeigt wurde, hinsichtlich seiner Perfusionsraten ein multikompartimentelles System dar. Doch unterscheiden sich innerhalb der zwei Modellkompartments die verschiedenen Exponenten (und die dazugehörigen Halbwertszeiten der Clearance) nur so geringfügig, daß sie mit den heute verwendeten Meßverfahren nicht voneinander getrennt werden können (27). Im praktischen Gebrauch hat somit das bikompartimentelle System seine Berechtigung, wenn es auch eine Simplifizierung der tatsächlichen Verhältnisse darstellt.

Unter normalen Bedingungen (Normokapnie, keine pathologische Hirnveränderung) können die Durchblutungswerte des schnellen und langsamen Kompartments mit der Durchschnittsdurchblutung der grauen und weißen Substanz gleichgesetzt werden (27, 30, 32). Auch das errechnete Verhältnis der relativen Gewichte (schnelles Kompartiment 50 - 60 %, langsames Kompartiment 40 - 50 %) stimmt zahlenmäßig gut mit dem Sektionsergebnis einer normalen Hemisphäre überein, die man auf den Anteil von grauer und weißer Substanz untersuchte (31). Diese anatomische Interpretation der zwei Kompartments und ihrer Gewichtsverteilung kann nicht auf Durchblutungswerte angewendet werden, die außerhalb des Normalbereichs liegen. Bei unnormal niedrigen Werten nimmt ein Teil der grauen Substanz die Durchblutungscharakte-

ristik der weißen Substanz an, und umgekehrt kann die Durchblutung der weißen Substanz bei unnormalen hohen Werten diejenige des grauen Gewebes erreichen (22, 27, 32). Das langsame Kompartiment repräsentiert im ersten Fall die weiße Substanz und den langsam durchströmten Teil der grauen Substanz. Im zweiten Fall enthält das schnelle Kompartiment die graue Substanz und den schnell durchströmten Teil der weißen Substanz. Deshalb spricht man bei anormalen Durchblutungswerten nicht von der Durchblutung des Cortex cerebri und des weißen Gehirngewebes sondern nur von Kompartments, wobei man sich bewußt ist, daß eine Differenzierung auf anatomischer Basis nicht möglich ist. Mit dem Übertritt von Gewebeanteilen von einem zum anderen Kompartiment ändert sich das Verhältnis von W_g/W_w und folglich auch λ_g und λ_w . WOLLMANN et al. (32) fanden in Versuchen an jungen narkotisierten Männern mittels der ^{85}Kr -Clearance ein W_g/W_w -Verhältnis von 52,8/47,2 % bei einem $P_a\text{CO}_2$ von 40 mmHg. Wurde der $P_a\text{CO}_2$ um ungefähr die Hälfte herabgesetzt, so betrug W_g/W_w bei gleicher Meßanordnung nur noch 31,4/68,6 %. WALTZ (30) berichtet, daß einige Patienten bei Messungen mit ^{133}Xe vor, während und nach Abklemmung der A. carotis interna zur Endarterektomie Schwankungen von W_g bis zu 20 % zeigten. Eine Verringerung der Durchblutung des schnellen Kompartments oder ein niedriges W_g/W_w -Verhältnis darf also nicht mit einer kortikalen Atrophie gleich-

gesetzt werden, da beide Werte in diesem Falle nicht die anatomische Gesamtheit des Cortex cerebri repräsentieren sondern nur einen Teil desselben.

Im Normalfall beträgt die Halbwertszeit des schnellen Kompartments ungefähr $\frac{1}{8}$ der Halbwertszeit des langsamen Kompartments. Bei einem Verhältnis von $\lambda_g/\lambda_w \approx \frac{1}{2}$ erhält man für die graue Substanz Durchblutungswerte, die um den Faktor 4 größer sind, als die der weißen Substanz. Wenn bei pathologisch niedriger Durchblutung sich die Halbwertszeiten nur noch um den Faktor 2 unterscheiden, besitzen beide Kompartments die gleiche Durchströmungsrate, und man ist an der Grenze der Leistungsfähigkeit des bikompartimentellen Modells angelangt. Ist schließlich eine Trennung der zwei Kompartments nicht mehr möglich, weil die gesamte Clearancekurve annähernd "monoexponentiell" ist, so erweist sich die bikompartimentelle Analyse als sinnlos, da in diesem Falle für das schnelle Kompartiment keine Halbwertszeit mehr zu ermitteln ist.

9.2 Zu den Werten

9.2.1 Mögliche Fehlerquellen

Bei der Analyse von Clearancekurven und der Berechnung der Werte sind einige Faktoren zu beachten, die

zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können.

Ein "Shunt Spike", der wahrscheinlich beim Fluß des Isotops durch größere Arterien im Meßbezirk zustande kommt und einen "nichternährenden" Blutstrom darstellt (23), kann bei der graphischen Analyse leicht erkannt und eine Auswirkung auf das Ergebnis durch Vernachlässigung der ersten 20 Sekunden der Clearancekurve verhindert werden.

Schwierigkeiten bereitet heute noch eine gute Korrektur für $P_a\text{CO}_2$. Deshalb glauben wir, daß die Berechnung der Durchblutungswerte ohne Berücksichtigung dieses Parameters ausreicht, um für den klinischen Gebrauch einen Orientierungswert zur Beurteilung der CBF zu erhalten. Wir sind uns aber bewußt, daß sich dadurch im Einzelfall, besonders bei eingeschränkter Lungenfunktion, erhebliche Fehler im Resultat ergeben können. Die Mittelwerte unserer Statistik dürften aber durch eine Korrektur für $P_a\text{CO}_2$ keine wesentliche Änderung erfahren, da es bei keinem der aufgenommenen Patienten Hinweise auf eine Lungenerkrankung gab.

Die Korrektur von $\bar{V}$ für den Hämatokrit ist in der vorliegenden Arbeit ohne Bedeutung, da dieser nur in engen Grenzen schwankte. Allerdings kann sie bei Patienten mit erheblich von der Norm abweichendem Hämato-

krit notwendig werden.

Wegen Vermeidung kurzzeitig aufeinanderfolgender CBF-Messungen konnte eine Korrektur für rezirkulierende Testsubstanz unterbleiben.

Die gute Reproduzierbarkeit von CBF-Werten wird, abgesehen von methodischen Fehlern, auch von echten Änderungen der CBF beeinträchtigt, die aufgrund zeitbedingter Verschiebungen der neuronalen Aktivität vorkommen sollen (22). Möglicherweise trägt dieser Faktor zum experimentellen Fehler von 6,9 ml/100g/min (2 S.D.) bei, den FIESCHI et al.(6) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen am selben nicht narkotisierten Probanden unter den Bedingungen eines "Steady States" fanden, und der bis heute durch keine technische Verbesserung verringert werden konnte.

Abschließend sei noch betont, daß unsere CBF_m -Werte nur Gültigkeit für "Normalpatienten" besitzen, da nur bei diesen Patienten, wie oben erwähnt, die Verteilung von annähernd 60 % grauer Substanz zu 40 % weißer Substanz gilt, während in pathologischen Fällen dieses Verhältnis beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist.

9.2.2 Normalwerte anderer Autoren

Verschiedene Autoren führten CBF-Messungen an Normalpersonen durch. Im folgenden werden einige Werte wiedergegeben, die mittels bikompartmenteller Analyse von A. carotis interna Kurven der ^{133}Xe Clearance bestimmt wurden (angegeben in ml/100g/min):

1. McHENRY (20)

Mittelwerte von Messungen an 5 neurologisch normalen Patienten mit einer 8 Kanalausrüstung (unkorrigiert für P_aCO_2):

$$\text{CBF}_{\text{g}} = 77,0$$

$$\text{CBF}_{\text{w}} = 21,9$$

$$\text{CBF}_{\text{m}} = 51,6 \pm 3,2$$

$$\text{W}_{\text{g}} = 54 \%$$

interregionale Differenz 10 % (Variationskoeffizient).

2. KASSELL (14)

verwendet zur Fehlerbrechnung seiner "On line" Analyse die Durchschnittswerte:

$$\text{CBF}_{\text{g}} = 75$$

$$\text{CBF}_{\text{w}} = 25$$

$$\text{W}_{\text{g}} = 60 \%$$

3. INGVAR (13)

Mittelwerte der CBF-Messung an 7 jungen männlichen
Freiwilligen mit einer 4 Kanalausrüstung

unkorrigiert für $P_a CO_2$	korrigiert für $P_a CO_2$
1. Injektion: $CBF_g = 79,7 \pm 10,7$	$80,5 \pm 14,8$
$CBF_w = 20,9 \pm 2,6$	$21,1 \pm 3,2$
	$W_g = 49,2 \%$

2. Injektion (15 - 20 Minuten später):

$CBF_g = 77,9 \pm 16,0$	$78,0 \pm 17,8$
$CBF_w = 18,6 \pm 2,9$	$18,7 \pm 3,1$

Der Durchschnitt der einzelnen Regionen ergab für temporal eine signifikant niedrige $rCBF_g$ (unkorrigiert für $P_a CO_2$)

"Temporal"	$70,2 \pm 8,6$
"Precentral"	$83,6 \pm 10,8$
"Central"	$83,3 \pm 8,4$
"Postcentral"	$81,8 \pm 10,5$

4. OLESEN (22)

$CBF_g = 80$	$2_g = 0,87$
$CBF_w = 20$	$2_w = 1,63$
$W_g = 50 \%$	

Alle diese Werte stimmen gut mit unseren Ergebnissen überein. Die Arbeit INGVARs (13) zeigt, daß bei gesunden Probanden die Werte durch eine Korrektur für $P_a\text{CO}_2$ nur unwesentlich verändert werden. Die geringere Durchblutung des Temporalbezirks, der wenigstens teilweise in unseren Parietalbezirk einbezogen ist, wird von unserer S.G. I angedeutet, wenn auch keine statistische Differenzierung möglich ist.

9.3 Zur Methode

Mit der intraarteriellen Isotopeninjektion, in unserem Fall in die A. carotis interna, kann die Durchblutung nur im Stromgebiet des betreffenden Gefäßes gemessen werden. Liegt ein Verschuß dieser Arterie und eine Versorgung des Meßbezirks über Anastomosen vor, so werden keine gültigen Durchblutungswerte erhalten. Aus diesem Grunde wäre die Inhalationsmethode, wie sie VEALL (29) beschreibt, vorzuziehen, da sie die Messung über jedem beliebigen Punkt des Gehirns erlaubt und außerdem atraumatisch ist. Leider werden ihre Ergebnisse durch Kontamination extrazerebraler Gewebe und durch Rezirkulation des Isotops über Gebühr verfälscht. Es ist aber zu hoffen, daß mit der Entwicklung geeigneter Korrekturen dieser Nachteil überwunden werden kann.

9.4 Zur Meßanordnung und zur graphischen Analyse

Im klinischen Gebrauch hat sich unsere 2 Kanalausrüstung gut bewährt. Die oft gestellte Frage, ob bei einem Patienten eine generelle Durchblutungseinschränkung vorliegt, die mit den üblichen hirndiagnostischen Mitteln nicht zu erfassen ist, kann mit ausreichender Sicherheit beantwortet werden. Auch sind wir fähig, eine regionale Minderdurchblutung infolge von größeren Tumoren oder Gefäßverschlüssen zu verifizieren. Dagegen reicht das Auflösungsvermögen von 2 Detektoren nicht aus, kleine regionale Durchblutungsschwankungen festzustellen.

Die graphische Analyse kann bei der Auswertung von zwei Clearancekurven pro Patient ohne großen zeitlichen und technischen Aufwand durchgeführt werden. Besonders bei normalen Kurvenverlauf ist der Fehler, der durch schlechte Anpassung der Geraden an die einzelnen Kurvenpunkte entsteht, gering. Will man möglichst genaue Werte erhalten oder große Meßreihen auswerten, dann muß freilich ein Computer zur Kurvenanalyse verwendet werden.

9.5 Zur Statistik

Wegen der geringen Zahl von nur 42 "Normalpatienten"

war eine Aufteilung in mehr als drei statistische Gruppen zur Bestimmung gültiger Mittelwerte nicht sinnvoll. Diese Gruppen repräsentieren aber entscheidende Abschnitte des menschlichen Lebens und zeigen deutlich die Altersabhängigkeit der CBF. Bei entsprechend vielen Einzelwerten könnte die Statistik für enger gestaffelte Altersgruppen durchgeführt werden, wobei sicher bessere Ergebnisse erzielt würden.

10. Zusammenfassung

Einleitend betonen wir die Bedeutung der CBF und stellen anschließend das Prinzip der Isotopenclearance vor, die von allen Methoden zur quantitativen Messung der Hirndurchblutung die größte Bedeutung erlangt hat. Die heute gebräuchlichen Modifikationen der Auswertung von Clearancekurven werden erläutert, mit besonderer Beachtung der von uns benützten bikompartmentellen Analyse. Es folgt eine Beschreibung des Meßvorganges - Punktion der A. carotis interna, Injektion von c. 0,4 mCi ¹³³Xenon - der Kurvenanalyse und der Werteberechnung.

Für die Statistik repräsentiert eine Auswahl von 42 Patienten, deren Erkrankungen die CBF wahrscheinlich nur unwesentlich beeinflussen, ein Normalkollektiv, wobei auf die Problematik dieser "Normalpatienten" hingewiesen wird. Nach Verteilung der Patienten auf

drei Altersgruppen erstellen wir eine Mittelwertstatistik. Die Signifikanzprüfung der Differenzen zwischen den Mittelwerten der einzelnen statistischen Gruppen erfolgt nur für die graue Substanz, da diese entscheidend bei der Beurteilung der CBF ist: S.G. I zeigt gegenüber S.G. II und dem Mittelwert aller Einzelwerte eine signifikant höhere Durchblutung. Zwischen S. G. I und S.G. III, der Gruppe mit der höchsten Streuung der Einzelwerte, ist allerdings keine statistische Differenzierung möglich. Die Altersabhängigkeit der CBF kann jedoch durch dieses Ergebnis als gesichert gelten.

Abschließend werden Probleme des bikompartimentellen Modells diskutiert und Normalwerte anderer Autoren aufgeführt. Außerdem erfolgt eine kritische Betrachtung unseres Meßverfahrens.

11. Literatur

1. ANDERSEN, A.M.,
J. LADEFOGED: Relationship between Haematocrit and Solubility of ^{133}Xe in Blood
J. pharm. Sci. Vol. 54, II, 1648 (1965)
2. BARFORD, N.C.: Experimental Measurements, Precision, Error and Truth. Addison, Wesley Publishing Company, Inc., London 1967
3. BETZ, E.: Comments to Chapter II; Regulation of CBF. Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. Brock, Springer, Heidelberg-New York, 109 1969
4. BETZ, E.: Wie wird das Blut im Gehirn verteilt ? Vortrag auf dem Fortbildungsabend der Firma Albert-Roussel, Berlin, 16. November 1971
Selecta 22: 2157 (1972)
5. Discussion II on: Compartmental Analysis of the Human Brain Blood Flow. rCBF, an International Symposium, University of Lund, Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 88 1965

6. FIESCHI, C.,
M. PRENCIPE,
A. AGNOLI,
N. BATTISTINI,
L. BOZZAO:
Experimental Errors of the
Intracarotid Injection Method
for rCBF Measurement, and their
Statistical Evaluation.
Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow,
Edited by R.W. ROSS RUSSEL,
London, 8
1970
7. GEIGY AG.:
Documenta GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen.
Basel
1955
8. GROTE, J.,
H. KREUSCHER,
R. SCHUBERT,
H.J. RUSS:
Investigations on the Influence of P_{aO_2} and P_{aCO_2} on the Regulation of Cerebral Blood Flow in Dogs.
Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow,
Edited by R.W. ROSS RUSSEL,
London, 200
1970
9. HAFFERL, A.:
Lehrbuch der topographischen Anatomie.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 46-52
1953

10. HETZER, R.: Hirndurchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$, klinische Anwendung einer Clearancemethode. Dissertation, Med. Fak. der Universität München 1969
11. HUTTEN, H., M. BROCK: The Two-Minutes-Flow-Index (TMFI). Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. BROCK, Springer Heidelberg-New York, 19 1969
12. Information from the Radiochemical Center Amersham, Buckinghamshire, England, Data sheet 5594
13. INGVAR, D.H., S. CRONQVIST, R. EKBERG, J. RISBERG, K. HØEDT-RASMUSSEN: Normal Values of Regional Cerebral Blood Flow in Man, Including Flow and Weight Estimates of Gray and White Matter. rCBF, an International Symposium, University of Lund, Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 72 1965
14. KASSELL, N.F., M. REIVICH: On Line Analysis of Cerebral Blood Flow Clearance Curves. Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow, Edited by R.W. ROSS RUSSEL, London, 34, 1970

15. KETY, S.S.,
C.F. SCHMIDT:
The Effects of Altered Arterial Tension of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. J. Clin. Invest. 27: 484 (1948)
16. KETY, S.S.:
Observations on the Validity of a Two Compartmental Model of the Cerebral Circulation. rCBF, an International Symposium, University of Lund, Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 83
1965
17. KIENING, M.:
Ein klinisch experimenteller Beitrag zur Hirndurchblutungsmessung, ¹³³Xenon-Clearance-Methode.
Dissertation, Med. Fak. der Universität Erlangen-Nürnberg
1970
18. LANDOIS, L.,
H.U. ROSEMAN:
Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Band 1 + 2.
28. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 169, 170, 179, 650-661
1962
19. LIERSE, W.,
E. HORSTMANN:
Quantitative Anatomy of the Cerebral Vascular Bed with Especial Emphasis on Homogeneity and Inhomogeneity in Small Parts of the Gray and White Matter.

rCBF, an International Symposium, University of Lund,
Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 15
1965

20. MC HENRY, L.C.JR., Evaluation of the rCBF Method
M.E. JAFFE,
H.I. GOLDBERG:

Cerebral Blood Flow, Clinical
and Experimental Results,
Edited by M. BROCK, Springer,
Heidelberg-New York, 11
1969

21. O' BRIEN, M.D.,
J.W. HAGGITH:

An Evaluation of the Use of
Cerebral Blood Volume Measurements as an Index of Change in
Cerebral Blood Flow.
Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International
Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow,
Edited by R.W. ROSS RUSSEL,
London, 5
1970

22. OLESON, J.,
O.B. PAULSON,
N.A. LASSEN:

Regional Cerebral Blood Flow
in Man Determined by the Initial Slope of the Clearance of
Intra-arterially Injected
 ^{133}Xe .
Stroke, Vol. 2: 519, Nov., Dec.
1971

23. POTCHEN, E.J.,
B.L. HOLMAN,
R.G. EVENS,
H. AGRESS,
R. HILL:
Some Factors which Limit the Precision in Inert Gas Washout Measurement of Regional Cerebral Blood Flow - the "Shunt" Spike and its Significance.
Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. BROCK, Springer, Heidelberg-New York, 94
1969
24. REIVICH, M.,
R. SLATER,
N. SANO:
Further Studies on Exponential Models of Cerebral Clearance Curves.
Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. BROCK, Springer, Heidelberg-New York, 8
1969
25. SVEINSDOTTIR, E.,
P. THORLÖF,
J. RISBERG,
D.H. INGVAR,
N.A. LASSEN:
Calculation of Regional Cerebral Blood Flow (rCBF): Initial-slope-index Compared to Height-over-total-area Values. Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow, Edited by R.W. ROSS RUSSEL, London, 85
1970

26. TER-POGOSSIAN, M.M., Significance Between the rCBF
J.O. EICHLING, Compartments Measured by the
D.O. DAVIS, Wash-Out of $H_2^{15}O$ and of
C.C. CARTER: ^{133}Xe on.
Brain and Blood Flow, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow,
Edited by R.W. ROSS RUSSEL,
London, 1
1970
27. VEALL, N., The Two-Compartment Model
B.L. MALLET: Using ^{133}Xe Inhalation and
External Counting.
rCBF, an International Symposium, University of Lund,
Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 85
1965
28. VEALL, N., The Partition of Trace Amounts
B.L. MALLET: of Xenon between Human Blood
and Brain Tissues at $37^{\circ}C$.
Phys. Med. Biol. Vol. 10: 3,
375
1965
29. VEALL, N., The ^{133}Xe Inhalation Technique.
J.C.W. CRAWLEY: III. International Symposium,
Scand. J. clin. Lab. Invest.,
Suppl. 102, XI: F
1968

30. WALTZ, A.G., Comparison of Analytic Methods for Calculation of Cerebral Blood Flow after Intracarotid Injection of ^{133}Xe .
A.R. WANKE,
R.E. ANDERSON:

J. nucl. Med. 1: 66
1972
31. WILKINSON, I.M.S., The Heterogeneity of Blood Flow throughout the Normal Cerebral Hemisphere.
J.W.D. BULL,
G.H. DU BOULAY,
J. MARSHALL,
R.W. ROSS RUSSEL,
L. SYMON:

Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. BROCK, Springer, Heidelberg-New York, 17
1969
32. WOLLMAN, H., Two-Compartment Analysis of the Blood Flow in the Human Brain.
S.C. ALEXANDER,
P.J. COHEN,
G.W. STEPHEN,
L.S. ZEIGER:

rCBF, an International Symposium, University of Lund, Edited by D.H. INGVAR, Munksgaard, Copenhagen, 79
1965
33. YAMAMOTO, Y.L., Microflow Patterns after Experimental Occlusion of Middle Cerebral Artery Demonstrated by Fluorescein Angiography and $^{133}\text{Xenon}$ Clearance.
C.P. HODGE,
K.M. PHILLIPS,
W. FEINDEL:

Cerebral Blood Flow, Clinical and Experimental Results, Edited by M. BROCK, Springer, Heidelberg-New York, 123
1969

34. ZIERLER, K.L.: Equations for Measuring Blood
Flow by External Monitoring
of Radioisotopes.
Circulation Research 16: 309
1965

D a n k e s w o r t

Herrn Professor Dr. H.Ch. Moll, Oberassistent der II. Medizinischen Universitätsklinik München danke ich für die Übernahme des Referates und Herrn Professor Dr. E. Buchborn, Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik München für die Übernahme des Korreferates.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. J. Klemm, Akademischer Direktor und Leiter der Röntgenabteilung der II. Medizinischen Universitätsklinik München verpflichtet. Er überließ mir freundlicherweise das Thema und gewährte mir bei meiner Arbeit stets qualifizierten Rat und rasche Hilfe.

Fräulein S. Braune danke ich für die sorgfältige Ausführung der Schreibarbeit, Herrn M. Walser für die Anfertigung der Zeichnungen und Fräulein Haag für die photographische Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 28. Januar 1948 wurde ich als zweiter Sohn des Professors für Röntgenologie und Chirurgie, Dr. med. Alfons Lob und der praktischen Ärztin, Dr. med. Philomena Lob in München geboren.

Dort besuchte ich vier Jahre die Volksschule und trat im September 1958 in das humanistische Maximiliansgymnasium ein, wo ich im Juli 1967 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1967/68 an der Ludwig-Maximilian-Universität München auf. Nach zwei Semestern unterzog ich mich im Herbst 1968 mit Erfolg der naturwissenschaftlichen Vorprüfung und schloß den vorklinischen Teil des Studiums mit bestandener ärztlicher Vorprüfung im Frühjahr 1970 ab. Nach sechs klinischen Semestern werde ich mich ab April 1973 bemühen die ärztliche Prüfung abzulegen.

